INFORME DIÁRIO DE EVIDÊNCIAS | COVID-19 N°27

BUSCA REALIZADA ENTRE 9 E 11 DE MAIO DE 2020

APRESENTAÇÃO:

Essa é uma produção do Departamento de Ciência e Tecnologia (Decit) da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde (SCTIE) do Ministério da Saúde (Decit/SCTIE/MS), que tem como missão promover a ciência e tecnologia e o uso de evidências científicas para a tomada de decisão do SUS, tendo como principal atribuição o incentivo ao desenvolvimento de pesquisas em saúde no Brasil, de modo a direcionar os investimentos realizados em pesquisa pelo Governo Federal às necessidades de saúde pública.

OBJETIVO: Informar sobre as principais evidências científicas descritas na literatura internacional sobre tratamento farmacológico para a COVID-19. Além de resumir cada estudo identificado, o informe apresenta também uma avaliação da qualidade metodológica e a quantidade de artigos publicados, de acordo com a sua classificação metodológica (revisões sistemáticas, ensaios clínicos randomizados, entre outros).

ACHADOS:

FORAM ENCONTRADOS 16 ARTIGOS E 17 PROTOCOLOS

A distribuição da frequência de publicações por classes de estudos é apresentada segundo a pirâmide de evidências:

DISTRIBUIÇÃO DA FREQUÊNCIA DE PUBLICAÇÕES POR CLASSES DE ESTUDOS

SUMÁRIO

REMDESIVIR

REVISÃO RÁPIDA \ *CHINA E CANADÁ*

Foi realizada uma revisão rápida sobre o efeito potencial do remdesivir contra o SARS-CoV-2. Menciona-se um efeito antiviral de amplo espectro contra alfa-coronavírus (NL63), SARS-CoV e MERS-CoV. Contra SARS-CoV e MERS-CoV, são relatados efeitos de estudos *in vitro* e em experimentos com animais. Contra SARS-CoV-2, foram demonstrados efeitos *in vitro*. Os resultados em humanos são discutidos a partir dos resultados de um relato de caso, no qual a melhora foi atribuída ao uso do remdesivir; também são discutidos os achados do uso compassivo em 53 pacientes, dos quais 68% tiveram melhora após uma dose da medicação; e por fim, os autores citam que ensaios clínicos randomizados estão em curso, porém, ainda não haviam resultados disponíveis no momento da revisão. Sobre a segurança do remdesivir são mencionados que, para tratamento do Ebola, a mortalidade foi maior no grupo tratado do que no grupo controle. Os autores concluíram que as evidências da eficácia do remdesivir em pacientes com COVID-19 permanecem limitadas, alertam que seu impacto no tratamento de COVID-19 possa estar sendo superestimado, e reforçam que os ensaios clínicos poderão fornecer evidências de alta qualidade sobre o efeito benéfico, e de possíveis danos ocasionados pelo medicamento.[1]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Utilizando a ferramenta *AMSTAR-2 critical appraisal tool for systematic reviews*, a revisão atendeu 4 dos 16 critérios (3 critérios não eram plicáveis, pois não foi realizada meta-análise). Os autores buscaram artigos apenas no MEDLINE e PubMed, não sendo mencionadas outras bases de dados ou busca na literatura cinzenta. A discussão do artigo sobre o uso do remdesivir no tratamento da COVID-19 se baseia em poucos estudos. Apesar disso, os autores comentaram sobre a fragilidade dos estudos incluídos na revisão em relação aos benefícios com o tratamento, bem como a fragilidade dos delineamentos de estudos experimentais em curso.

TERAPIAS FARMACOLÓGICAS DIVERSAS

REVISÃO SISTEMÁTICA \ *ESPANHA, CHILE, BRASIL E PARAGUAI*

Ensaios clínicos com hidroxicloroquina, plasma convalescente, cloroquina, favipiravir, lopinavir/ritonavir, tocilizumabe e remdesivir: Trata-se de uma revisão sistemática que incluiu todos os ensaios clínicos em terapia farmacológica relacionadas à COVID-19 registrados na Plataforma Internacional de Registro de Ensaios Clínicos (OMS-ICTRP) até 22 de abril de 2020. Foram identificados 412 registros de ensaios clínicos que abordam o efeito de tratamentos farmacológicos no COVID-19. Estes estão sendo conduzidos predominantemente na Ásia e na Europa (42,2% e 31,1% dos registros de ensaios clínicos, respectivamente) e os principais desfechos estudados são: recuperação clínica (54,4%), recuperação respiratória (28,2%), mortalidade (27,4%), carga viral/negatividade (20,4%). A data estimada para conclusão dos estudos variou de fevereiro de 2020 a março de 2025, porém, espera-se que uma quantidade significativa de estudos seja finalizada ainda em 2020, sendo: 41 ensaios com hidroxicloroquina (60.366 participantes), 20 com plasma convalescente (1.588 participantes), 18 com

cloroquina (6.830 participantes), 12 com favipiravir (9.938 participantes), 11 ensaios usando lopinavir/ritonavir, (1.250 participantes), 10 usando tocilizumabe (2.175 participantes) e 6 usando Remdesivir (13.540 participantes). Os autores destacam que o número de ensaios clínicos registrados entre as diferentes opções terapêuticas leva a um excesso de ensaios para alguns medicamentos e deficiência, sobretudo de tamanho amostral, a outros. Ademais, sinalizam que até o final de junho já estarão disponíveis os resultados de quase 20 estudos envolvendo 40.000 pacientes para hidroxicloroquina e 5 estudos com 4500 pacientes para remdesivir; além de 9 ensaios clínicos que testam a eficácia do favipiravir e 5 ensaios com tocilizumabe. No entanto, espera-se um baixo poder estatístico desses dois medicamentos, pois serão avaliados menos de 1000 pacientes em cada estudo.[2]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews*, 7/16 critérios foram atendidos (3 critérios não eram aplicáveis, pois não houve meta-análise). Como trata-se do levantamento de ensaios clínicos em andamento, ainda é necessário aguardar que os resultados dos mesmos sejam divulgados.

INTERFERON BETA-1B, LOPINAVIR/RITONAVIR, RIBAVIRINA

ENSAIO CLÍNICO RANDOMIZADO \ *CHINA*

Trata-se de um estudo clínico multicêntrico fase 2, aberto e randomizado que testou a eficácia e segurança de interferon beta-1b, lopinavir/ritonavir e ribavarina em acometidos por COVID-19 com sintomas moderados. Os 127 pacientes recrutados possuíam no mínimo 18 anos e com confirmação de COVID-19, via PCR. O grupo combinação (86 indivíduos) foi tratado com lopinavir/ritonavir, ribavarina e interferon beta-1b, sendo comparado com grupo controle (41 indivíduos), tratado apenas com lopinavir/ritonavir, numa proporção de 2:1. Os pacientes foram tratados durante 14 dias com lopinavir/ritonavir 400/100mg a cada 12 horas, ribavarina 400mg a cada 12 horas e interferon beta-1b 8 milhões UI em dias alternados. No grupo combinação, pacientes que ingressarem entre os dias 7 e 14 não receberam interferon beta-1b, para evitar efeitos pró inflamatórios. O grupo controle recebeu lopinavir/ritonavir 400/100mg a cada 12 horas por 14 dias. O desfecho primário considerado foi o tempo decorrido para a testagem negativa de SARS-CoV-2 por meio de PCR. O grupo combinação mostrou tempo significativamente menor para testar negativo para SARS-CoV-2, 7 dias (IQR 5-11), contra 12 dias (IQR 8-15) do grupo controle (HR = 4.37 [IC 95%: 1,86–10,24], p=0,0010). O tempo para alívio dos sintomas também foi significativamente menor no grupo combinação (4 dias, IQR 3-8) do que no grupo controle (8 dias, IQR 7-9) (HR = 3,92 [IC 95% 1,66–9,23], p<0,0001). Da mesma forma, o tempo de internação no hospital foi menor no grupo combinação, 9 dias (IQR 7–13) *vs.* 14,5 dias (IQR 9,3–16); HR = 2,72 [IC 95%: 1,2–6,13], p=0,016). Melhores desfechos clínicos também foram observados no grupo combinação considerando subgrupos de indivíduos que iniciaram tratamento antes de 7 dias a partir do início dos sintomas, sendo o primeiro grupo com número de dias no hospital com mediana de 8 dias (IQR 6–12,5) e o segundo grupo com 13 dias (IQR 8–15). Eventos adversos foram encontrados em 48% no grupo combinação e 49% do grupo controle, representados por diarreia, febre, náusea, e aumento dos níveis de alanina transaminase (média de pico máximo

de 38 unidades por litro) e bilirrubina (média de pico máximo de 22 µmol/litro). Por fim, os autores discutem que a administração tripla foi mais eficaz que apenas lopinavir/ritonavir para pacientes com sintomas moderados de COVID-19.[3]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta para avaliação do risco de viés da Cochrane, o estudo apresenta risco de viés moderado, visto que foi classificado como alto risco em 3 critérios: 1) Geração de sequência aleatória: geração de números randômicos por computador (baixo risco de viés); 2) Ocultação de alocação: utilizando um processo aberto de randomização (alto risco de viés). 3) Cegamento de participantes e profissionais: estudo não cego (alto risco de viés). 4) Cegamento de avaliadores de desfecho: não houve avaliação cega dos desfechos (alto risco de viés). 5) Desfechos incompletos: não houve perda de dados dos desfechos (baixo risco de viés). 6) Relato de desfecho seletivo: o protocolo do estudo está disponível (baixo risco de viés). 7) Outras fontes de viés: o estudo parece estar livre de outras fontes de viés (baixo risco de viés). Outras fragilidades do estudos são apontadas pelos próprios autores, como ausência de placebo, aberto e com fator de confusão de um subgrupo do grupo combinação que não foi administrado com interferon beta-1b.

ANAKINRA, LOPINAVIR/RITONAVIR, HIDROXICLOROQUINA

COORTE RETROSPECTIVA \ *ITÁLIA*

Estudo retrospectivo que avalia o uso de Anakinra, em baixa e alta dose, associado ao tratamento padrão, comparado ao uso do tratamento padrão somente para a COVID-19 moderada a grave. Anakinra é um antagonista do receptor de IL-1 e bloqueia citocinas pró-inflamatórias (IL-1 e IL-1β). O período de acompanhamento dos pacientes foi de 21 dias. As características dos pacientes incluídos no estudo foram: quadro de síndrome respiratória aguda grave (marcadores de inflamação alterados, ferritina e proteína C reativa), sem o uso de ventilação mecânica e em uso de tratamento padrão (200mg de hidroxicloroquina 2x ao dia + 400mg de lopinavir/100mg de ritonavir). A coorte do uso de Anakinra foi dividida em alta dose (5 mg/kg, IV, 2x/dia) e baixa dose (100 mg/Kg, SC, 2x/dia) em uso compassivo. Os desfechos analisados foram: tempo de sobrevida sem ventilação mecânica, sobrevida, alteração da proteína C reativa e estado clínico. Todos os pacientes foram submetidos aos exames de imagem e RT-PCR, os quais foram positivos para a COVID-19. Na coorte do tratamento padrão foram incluídos 16 pacientes e na coorte do tratamento padrão e Anakinra (alta e baixa dose) foram incluídos 7 pacientes com baixa dose e 29 pacientes com alta dose. No sétimo dia do grupo de baixa dose, os pacientes foram descontinuados, pois essa dose não alterou os marcadores inflamatórios. O grupo com alta dose de Anakinra teve redução na proteína C reativa sérica e melhora progressiva na função respiratória em 72% (21/29) dos pacientes. Ademais, nesse grupo, 17% (5/29) dos pacientes necessitou ventilação mecânica e 10% (3/29) faleceram. No grupo de tratamento padrão, 50% (8/16) apresentaram melhora respiratória, 6% (1/16) precisaram de ventilação mecânica e 44% (7/16) faleceram. Na análise de sobrevida no dia 21, o grupo em uso de Anakinra com alta dose teve 90% de sobrevida, enquanto que o grupo de tratamento padrão teve 56% (p=0,009). Não foi encontrada

diferença significativa entre os grupos para o desfecho de avaliação de sobrevida sem o uso de ventilação mecânica. Os autores enfatizam sobre a realização de estudos controlados com o uso de altas doses de Anakinra a fim de validar a sua eficácia e sugere seu uso no manejo terapêutico a fim de evitar a progressão da doença, bem com o uso de ventilação mecânica.[4]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta de avaliação metodológica *JBI Critical Appraisal Checklist for Cohort Studies*, 7/11 critérios foram atendidos. Dentre as limitações observadas no estudo, destacam-se a natureza retrospectiva do estudo, o tamanho pequeno e desproporcional das coortes apresentadas. O tempo de acompanhamento foi relativamente curto. Tais fragilidades metodológicas limitam a interpretação dos resultados. São necessários estudos controlados a fim de validar o uso de altas doses de Anakinra em pacientes em estágio moderado a grave da COVID-19.

TOCILIZUMABE

ENSAIO CLÍNICO NÃO RANDOMIZADO \ *ITÁLIA*

Neste ensaio clínico, os pesquisadores analisaram uma série de 100 pacientes com pneumonia por COVID-19 e com necessidade de ventilação, a fim de verificar se o uso do tocilizumabe (TCZ) melhorou a síndrome respiratória aguda grave (SRAG) nesses pacientes. Duas infusões intravenosas diárias de TCZ (8 mg/kg), com intervalos de 12h foram utilizadas em 87% dos pacientes. Uma terceira infusão, com base na resposta clínica individual foi opcional para 13% dos pacientes. A melhora na SRAG foi avaliada por meio de um Escore de Gravidade Respiratória (Brescia COVID) (BCRSS — escala de 0 a 8, com escores mais altos indicando maior gravidade) de 24 a 72 horas, e 10 dias após a administração de TCZ. De acordo com o protocolo local, todos os 100 pacientes com COVID-19 (confirmada por RT-PCR) receberam também lopinavir/ritonavir (400 mg + 100 mg, 2x/dia) ou remdesivir (100 mg/dia), profilaxia antibiótica (azitromicina, ceftriaxona ou piperacilina/tazobactam), hidroxicloroquina (400 mg/dia) e dexametasona (20 mg/dia). A indicação para o uso do TCZ foi baseada em insuficiência respiratória rapidamente progressiva, refratária à terapia farmacológica e suporte ventilatório. Dos 57 pacientes tratados em enfermaria geral, 37 (65%) melhoraram e suspenderam a ventilação não invasiva (BCRSS 1 [IQR 0-2]), 7 pacientes (12%) permaneceram estáveis na ventilação não invasiva, e 13 pacientes (23%) pioraram (10 faleceram, 3 foram internados em UTI). Em relação aos 43 pacientes tratados em UTI, 32 deles (74%) melhoraram (17 foram retirados do ventilador e receberam alta para a enfermaria), 1 (2%) permaneceu estável (classe 5 do BCRSS), e 10 (24%) morreram (todos tinham BCRSS ≥ 7 antes da administração do TCZ). No geral, após os 10 dias de seguimento, a condição respiratória melhorou ou estabilizou em 77 (77%) pacientes, e a condição respiratória piorou em 23 (23%) pacientes, dos quais 20 (20%) morreram. Baseado nesses achados, os autores concluem que a resposta ao TCZ foi rápida, sustentada e associada a melhora clínica significativa dos pacientes.[5]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Quasi-Experimental Studies (non-randomized experimental studies)*, 6/9 critérios foram atendidos, indicando qualidade metodológica razoável. Trata-se de um estudo aberto e não randomizado, em que não foi utilizado um grupo controle para comparar os resultados da intervenção proposta no estudo. Não houve menção sobre a análise estatística utilizada para tratar os dados coletados, e não fica claro, no artigo, se os fatores de confusão foram identificados e considerados durante essa análise estatística.

HIDROXICLOROQUINA E COLCHICINA

ESTUDO TRANSVERSAL \ *ISRAEL E CANADÁ*

Trata-se de um estudo que buscou avaliar um papel protetor do tratamento com hidroxicloroquina ou colchicina para COVID-19. Para isso, uma amostra geral de 14.520 indivíduos foi rastreada para COVID-19 no banco de dados do Maccabi Health Services (MHS), serviço de saúde israelense. Apenas 1.317 resultaram positivos para COVID-19, aproximadamente 60% dos quais eram do sexo masculino (valor de $p < 0,001$). Os demais indivíduos integraram o grupo controle. Nenhuma diferença estatisticamente significativa foi encontrada em termos de taxas de uso de hidroxicloroquina ou colchicina entre aqueles que foram positivos para SARS-CoV-2 e aqueles que foram negativos (0,23% versus 0,25% para hidroxicloroquina e 0,53% versus 0,48% para colchicina, respectivamente). Segundo os autores, esses achados levantam dúvidas sobre o papel protetor desses medicamentos na batalha contra a infecção por SARS-CoV-2.[6]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Segundo a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 4/8 critérios foram atendidos. Apesar dos autores classificarem o estudo como coorte retrospectivo, não se trata de um estudo longitudinal. A principal limitação se dá pelo fato dos autores não identificarem o motivo pelo qual os pacientes fizeram o uso de hidroxicloroquina ou colchicina, bem como a duração ou dose de tratamento. Além disso, outros tratamentos concomitantes não foram investigados.

ANTICORPO IGG

ESTUDO TRANSVERSAL \ *CHINA*

Em decorrência da hipótese de que há mais casos graves de COVID-19 em homens do que em mulheres, este estudo descritivo verificou se há diferença na concentração de anticorpos IgG em homens e mulheres acometidos por COVID-19. Foram avaliados os níveis de IgG em 331 pacientes, 127 homens e 204 mulheres. Em casos severos, as mulheres apresentaram concentração de IgG

maiores que 100 AU/ml, enquanto que, em homens, os valores ficaram abaixo de 100 AU/ml. Os resultados não são estatisticamente significativos, porém, os autores apontam que entre pacientes com concentração entre 10-100 AU/ml, 63,64% eram homens, enquanto que na concentração entre 150-200 AU/ml, 9.90% eram homens. Quando comparados os níveis entre as semanas 2-4 de contágio, as mulheres igualmente apresentam concentrações superiores de IgG. Os autores discutem que a maior produção de anticorpos pelas mulheres no período inicial da doença pode ser a explicação para o maior número de homens em estado crítico. Os autores ponderam que há necessidade de monitoramento da concentração de IgG em pacientes acometidos por COVID-19 e possível uso antecipado de plasma convalescente em pacientes com baixo nível do anticorpo.[7]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Analytical Cross Sectional Studies*, 6/8 critérios foram atendidos, revelando qualidade metodológica razoável. Apesar disso, há diversas fragilidades que impedem classificar o estudo como de boa evidência científica. Como mencionado pelos próprios autores, o estudo considerou os dados de um único hospital, com amostra reduzida e ausência de casos críticos. Além disso, não há resultados estatisticamente significativos, o que impede a interpretação sobre diferença na concentração de IgG entre homens e mulheres. Por último, os autores não discorrem sobre possíveis fatores de confusão e histórico clínico dos pacientes analisados. Neste contexto, o estudo não se mostra relevante para o entendimento do tema e possíveis generalizações.

HIDROXICLOROQUINA

RELATO DE CASO \ *BRUNEI*

O estudo apresenta um relato de caso de uma paciente com 60 anos diagnosticada com COVID-19. Antes do início do tratamento com hidroxicloroquina, o valor do intervalo QTc da paciente era normal (397 ms). No sétimo dia de hospitalização, foi observado um bloqueio de ramo direito e intervalo QTc criticamente prolongado (631 ms). O tratamento com hidroxicloroquina foi descontinuado e, 24 horas após a última administração, o intervalo QTc mostrou-se normalizado (433 ms). Os autores concluem destacando que anomalias significantes podem ocorrer com o uso de hidroxicloroquina. Portanto, os médicos devem ter cuidado e avaliar o risco cardíaco ao considerar o tratamento com essa terapia para pacientes com COVID-19.[8]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando uma boa qualidade metodológica. No entanto, não há descrição detalhada das características demográficas da paciente e de seu histórico médico.

VITAMINA C, AZITROMICINA, HIDROXICLOROQUINA, TOCILIZUMABE E REMDESIVIR

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Paciente do sexo feminino, idosa, relatou fraqueza, febre, tosse e dispneia. História médica de hipertensão e hiperlipidemia. Em admissão no hospital, iniciou o uso de oxigenação de suporte, azitromicina (VO, 500mg, 1x/dia). Em exame de imagem por CT, observou-se opacidades pulmonares em vidro fosco, característico da COVID-19, embora o teste de replicação viral tenha resultado negativo. No segundo dia de internação, seu quadro clínico manifestou piora e iniciou a ventilação mecânica na UTI. A paciente já estava em uso de Ceftriaxona (IV, 1000mg, 1x/dia), ainda com azitromicina por sonda gástrica e iniciou hidroxicloroquina (HCQ) (VO, 200mg, 2x/dia) por 7 dias. Neste momento, obteve-se resultado positivo para a COVID-19. No terceiro dia, iniciou vitamina C (IV, 6g, 2x/dia) e tocilizumabe (8mg/kg). No sexto dia, a dose de vitamina C foi diminuída (IV, 6g, 2x/dia) e foi administrada uma nova dose de tocilizumabe. Após o término da terapia com antibióticos e da HCQ, iniciou o uso de remdesivir (200mg/dia) devido à piora da saturação de oxigênio, permaneceu com zinco e vitamina C. Foi necessário o uso de levophed por piora do seu quadro clínico. O aumento da creatinina levou à descontinuação do Remdesivir e foi iniciada a hemodiálise no dia 13 de internação. Sua condição permaneceu crítica até o seu falecimento. Os autores reiteram a urgência de estudos clínicos para essas drogas utilizadas no relato a fim de definir a posologia, bem como os eventos adversos destes medicamentos. A paciente, ao iniciar o remdesivir, teve piora de função renal, e a importância desse evento deve ser observada. Além disso, os autores sugerem que os exames de imagem pulmonar são importantes métodos diagnósticos para a COVID-19 na ausência de resultados laboratoriais positivos para SARS-CoV-2.[9]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, foram atendidos 7/8 critérios, revelando uma boa qualidade metodológica. Os autores referem sobre a importância de estudos clínicos controlados a fim de estabelecer uma terapêutica para a COVID-19. Desta forma, os relatos de caso não produzem evidências que apoiam a validação de hipóteses.

HIDROXICLOROQUINA, TOCILIZUMABE, IMUNOGLOBULINA, LOPINAVIR/RITONAVIR, METILPREDNISOLONA

RELATO DE CASO \ *ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

Relato de caso sobre o tratamento de dois pacientes com coração transplantado que contraíram COVID-19. O primeiro caso trata-se de uma mulher de 59 anos, que deu entrada no hospital com febre, hipóxia, manchas opacas nos pulmões, fadiga, mialgia, diarreia e tosse. Rapidamente desenvolveu insuficiência respiratória e choque vasoplégico. A paciente apresentava vasculopatia, diabetes mellitus, hipertensão e doença renal crônica, estava em tratamento com imunossupressor tracolimus (6mg duas vezes ao dia) e ácido micofenólico (360mg duas vezes ao dia). Após confirmação de SARS-CoV-2 por meio

de PCR, iniciou-se tratamento com hidroxicloroquina (400mg duas vezes no primeiro dia, seguido de 200mg duas vezes por dia até o dia 4), tocilizumabe (uma dose intravenosa de 400mg), cobertura antibiótica ampliada com doxicilina, uma dose de imunoglobulina (10g — até restabelecer os níveis IgG) e lopinavir/ritonavir (400mg duas vezes ao dia por 5 dias). Mesmo assim, houve aumento de marcadores inflamatórios e progressão para síndrome respiratória aguda grave. Sem indicativos de recuperação, a paciente faleceu no dia 10. O segundo caso foi de um homem de 75 anos com histórico de diabetes mellitus, vasculopatia, hipertensão e doença renal crônica. O paciente também fazia uso de imunossupressores e deu entrada no hospital com os sintomas clássicos de COVID-19, sendo confirmada a doença após teste por PCR. Mesmo com sintomas moderados, foi prescrito hidroxicloroquina (sem indicação da dose). Com quadro de hipoxemia no dia 4, houve necessidade de auxílio de respiração por cânula nasal, e o paciente recebeu tocilizumabe (400 mg, dose única) e metilprednisolona (40mg por 5 dias). Imediatamente, o paciente apresentou melhoras e foi liberado do hospital no dia 8.[10]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, o estudo atendeu 8/8 critérios, revelando ótima qualidade metodológica. Com respeito à qualidade da evidência, este tipo de estudo não produz resultados confiáveis para padronização de terapias. Para este fim, são mais eficazes os estudos clínicos randomizados e com comparação entre grupos.

CORTICOSTEROIDES

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Paciente, homem, 60 anos, apresentou-se na emergência com alteração grave de consciência. Segundo familiares, os sintomas começaram com irritabilidade progressiva, confusão e astenia, seguidos por febre, tosse e flutuações cognitivas. Na admissão, o exame físico estava normal e sem febre. O paciente apresentou síndrome acinética grave associada a mutismo, não cooperava e era incapaz de executar ordens simples, se não estimulado. No exame neurológico, um reflexo palmomental e glabela positivo com rigidez nucal moderada foram detectados. Exames laboratoriais estavam normais, com exceção de aumento do dímero D. A radiografia de tórax mostrou pneumonia intersticial bilateral moderada. Exame por RT-PCR confirmou infecção por SARS-CoV-2. Iniciou-se terapia com Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID e hidroxicloroquina 200 mg BID. A tomografia do cérebro não foi notável e o paciente foi hospitalizado. Na admissão, foi realizada punção lombar e o líquido cefalorraquidiano (LCR) mostrou achados inflamatórios com pleocitose linfocítica leve e aumento moderado da proteína no LCR. A análise dos vírus neurotrópicos foi negativa, assim como análise para SARS-CoV-2 no LCR. No mesmo dia, foi introduzido tratamento com ampicilina e aciclovir. Ressonância magnética não revelou alterações significativas no cérebro e/ou meninges. Três dias após a admissão, dada a persistência dos sintomas clínicos, foi iniciado tratamento com metilprednisolona 1 g/dia por cinco dias. Nesse momento, as análises do LCR revelaram níveis fortemente aumentados de IL-8, TNF-α e β2 -microglobulina. Os biomarcadores para lesão neuronal foram normais. Após a primeira infusão, o paciente melhorou, tornou-se alerta e capaz de executar tarefas simples sob comando e repetir palavras únicas. Uma vez terminada a terapia com esteroides, ele exibiu apenas

desinibição leve e estado de alerta flutuante. A ressonância 9 dias após a admissão foi normal. Um amplo rastreamento imunológico de encefalite imunomediada foi negativo. Dez dias após a admissão, as concentrações de proteína no LCR diminuíram, mas a pleocitose linfocítica aumentou. O IL-8 e o TNF-α no LCR diminuíram, enquanto os valores de IL-6 e β2-microglobulina foram estáveis. Dadas as alterações neuroinflamatórias restantes, prednisona oral foi iniciada com redução progressiva. Na alta, onze dias após a internação, paciente apresentou exame neurológico normal.[11]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports*, 6/8 critérios foram atendidos, o que indica razoável qualidade metodológica. As características demográficas do paciente previamente aos sintomas clínicos não foram descritos; ademais, os eventos adversos possivelmente relacionados aos tratamentos administrados não foram documentados. O estudo é relevante por trazer manifestações não pulmonares da infecção por SARS-CoV-2, além de um manejo bem sucedido.

TOCILIZUMABE

RELATO DE CASO \ *ITÁLIA*

Relato de caso de paciente, homem, 70 anos, internado após apresentar tosse seca, febre crescente, astenia e dispneia. Após diagnóstico de COVID-19, iniciou tratamento com lopinavir/ritonavir e hidroxicloroquina. Após sete dias, houve piora no quadro clínico do paciente. Deste modo, foi iniciado o tratamento com tocilizumabe. Poucas horas após a administração do fármaco, o paciente apresentou uma erupção cutânea generalizada com prurido, “semelhante ao eritema tóxico”. A contagem de células sanguíneas mostrou eosinofilia grave (2,2 x 109/L) com tendência crescente. Então, foi iniciado tratamento com metilprednisolona duas vezes ao dia. Nos dias seguintes, os sintomas relacionados à COVID-19 foram normalizados e a carga viral tornou-se negativa. Dez dias após início do tratamento com metilprednisolona, o paciente ainda apresentava erupções cutâneas. Reações hipereosinofílicas em pacientes sob terapia com tocilizumabe foram relatadas em pacientes com doenças auto-imunes. Esse é o primeiro relato em pacientes com COVID-19.[12]

QUALIDADE METODOLÓGICA

De acordo com a ferramenta *JBI Critical Appraisal Checklist for Text and Opinion Papers*, 6/8 critérios foram contemplados, revelando uma boa qualidade metodológica. No entanto, não há descrição detalhada das características demográficas do paciente e seu histórico médico.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

LOPINAVIR/RITONAVIR, CLOROQUINA E HIDROXICLOROQUINA, REMDESIVIR E GLICOCORTICOIDES

REVISÃO NARRATIVA \ CHINA

Nesse estudo, os autores avaliaram a eficácia do tratamento de pacientes com casos graves de COVID-19. Lopinavir/ritonavir: os dados existentes apontam que esta terapia não mostrou diferença estatisticamente significante para avaliação da mortalidade em 28 dias e depuração viral em casos graves de COVID-19. No entanto, os pacientes tratados com essa terapia permaneceram menos tempo na UTI e apresentaram maior taxa de melhora clínica em 14 dias, quando comparados ao grupo controle. Cloroquina e hidroxicloroquina: um estudo inicial na França demonstrou que o tratamento com hidroxicloroquina e azitromicina levou a negativação da carga viral de SARS-CoV-2. Mas o tamanho amostral deste estudo foi pequeno demais para obter resultados estatísticos entre os grupos. Em um outro artigo envolvendo mais de mil pacientes, os autores demonstraram que a taxa de progressão da doença em pacientes em uso de hidroxicloroquina + azitromicina foi de 4,3%, e a taxa de mortalidade entre esses pacientes foi de 0,47%. Porém, nesse estudo não teve um grupo controle e ainda não passou pelo processo de revisão por pares. Remdesivir: em um estudo com pacientes que fizeram uso compassivo dessa terapia foi observado que, após o início do tratamento, 68% dos 53 pacientes tinham remissão dos sintomas e a taxa de mortalidade foi de cerca de 18%. No entanto, o estudo apresentou braço único, curto tempo de acompanhamento e falha na coleta quantitativa de carga viral. Glicocorticoides: podem ser usados em aplicações de curta duração e baixa dose em pacientes que estão em alto risco de progressão da doença. Os autores sugerem que essa terapia não seja eficiente no tratamento de formas graves.[13]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não há ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. O artigo levanta e discute estudos sobre a eficácia de alguns tratamentos de casos graves de COVID-19. Das quatro terapias avaliadas pelos autores, apenas o tratamento com glicocorticoides foi bem detalhado. Em leitura crítica, percebe-se certa tendência dos autores em recomendar o uso da terapia com glicocorticoides em detrimento dos demais tratamentos.

HIDROXICLOROQUINA

DOCUMENTO INSTITUCIONAL \ SUÍÇA

Neste documento, os autores apresentam o resultado da reunião onde foram discutidas questões sobre as doses de cloroquina (CLQ) e hidroxicloroquina (HCQ), selecionadas para o ensaio clínico multinacional “SOLIDARITY”, que objetiva avaliar a eficácia dessas terapias, entre outras, contra a COVID-19. Os autores informam que a atividade da CLQ/HCQ contra o vírus SAR-CoV-2 é observada apenas em altas concentrações; portanto, se houver algum benefício com esses fármacos, é provável que sejam exigidas altas concentrações de fármaco livre no plasma para produzir altas concentrações no epitélio respiratório infectado. Foi descrito que a dose de CQ/HCQ empregada no protocolo

SOLIDARITY destinava-se a explorar a chance máxima de sua eficácia terapêutica. De fato, alguns participantes observaram que o protocolo SOLIDARITY está usando a dose mais alta de CQ, quando comparada às doses de qualquer estudo recente, ou protocolos de acesso expandido que utiliza a CLQ contra a COVID-19. Alertam que essas altas doses devem ser equilibradas em relação à toxicidade, principalmente cardiovascular, observada com esses medicamentos. Nesse sentido, destacam que é crucial ter cautela e levar a sério as preocupações de segurança. Sugerem que o monitoramento de segurança, principalmente cardíaco, deva ser considerado no protocolo de pesquisa. Por outro lado, acreditam que o aparecimento de toxicidade grave (hipotensão, arritmias, convulsões) é improvável nas doses escolhidas para o estudo, e esperam que os pacientes tolerem bem essas doses, assim como toleram nos tratamentos contra malária. Por fim, informam que o estudo deve continuar nos locais onde o protocolo já foi aprovado, especialmente onde existe a capacidade clínica de garantir o monitoramento de segurança dos pacientes.[14]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Por se tratar de documento institucional, não cabe avaliação da qualidade metodológica. Trata-se de um registro dos principais pontos discutidos por 4 pesquisadores envolvidos com a elaboração do protocolo SOLIDARITY. Apesar de ser uma "consulta informal sobre a dose de cloroquina e hidroxicloroquina", tal qual mencionado no título do documento, observou-se que não foram relatadas as doses desses fármacos selecionadas para o estudo. Foram discutidas principalmente questões sobre farmacocinética e segurança da CLQ, que devem ser levadas em consideração por aqueles pesquisadores diretamente envolvidos com o protocolo clínico. Cabe ressaltar que vários hospitais brasileiros estão participando desse estudo, portanto, é prudente que tais pesquisadores procurem acompanhar as atualizações decorrentes desse documento.

OZONIOTERAPIA

REVISÃO NARRATIVA \ ITÁLIA

Foi realizada revisão narrativa com enfoque no efeito citoprotetor da ozonioterapia (OT), principalmente através da modulação das vias NF-kappaB/Nrf2 e das citocinas IL-6 e IL-1 β. A revisão incluiu 74 artigos originais. Dentre as ações potenciais do ozônio em doenças virais, estão o uso como terapia adjuvante e complementar, já que não seria capaz de atingir concentrações suficientes nos tecidos para ter efeitos diretos sobre os vírus. Sendo assim, ela pode ser útil no tratamento clínico das complicações secundárias ao SARS-CoV-2, por possuir mecanismo citoprotetor, e por ter se mostrado efetivo em reduzir o dano tecidual causado pela inflamação e estresse oxidativo. As vias de administração sistêmica recomendadas são: O3SS (solução salina ozonizada), auto-hemoterapia (MAH), ozonização e oxigenação extracorpórea de sangue (*Extracorporeal blood oxygenation and ozonation* — EBOO). Os autores concluem que o mecanismo de ação da OT já foi clinicamente comprovado em outras infecções virais, além disso, defendem que, qualquer impacto, mesmo que pequeno, na redução dos dias de internação, especialmente em UTI, poderia levar a um alto benefício na atual situação de limitação dos serviços de saúde. Porém, reforçam que são necessárias mais

pesquisas para elucidar o potencial papel citoprotetor da OT no tratamento de lesões de órgãos induzidas pelo COVID-19, preferencialmente a condução de ensaios clínicos controlados.[15]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação de revisões narrativas. Os autores buscaram artigos nas bases: MEDLINE/PubMed, SciELO, LILACS, PAHO, EMBASE, ZOTERO ISCO3, WHO International Clinical Trials Registry Platform e NIH. U.S. National Library of Medicine. Incluíram 74 artigos originais e recomendaram o uso da OT como tratamento complementar para a COVID-19, em analogia com outras doenças, incluindo virais, e considerando as complicações inflamatórias ocasionadas pelo SARS-CoV-2.

INIBIDORES DA ENZIMA CONVERSORA DA ANGIOSTENSINA (IECA) E BLOQUEADORES DE RECEPTORES DA ANGIOSTENSINA 2 (BRA)

REVISÃO NARRATIVA \ *ESPANHA, ESTADOS UNIDOS DAS AMÉRICAS*

O estudo retoma a discussão sobre a possibilidade de que medicamentos anti-hipertensivos [inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA) e bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA)] possam exercer efeitos deletérios ou benéficos em pacientes com COVID-19. A hipertensão é um dos fatores mais importantes associados ao mau prognóstico em um estágio inicial da infecção por COVID-19. No entanto, a hipertensão também se associou a níveis basais diminuídos da expressão de enzima conversora de angiotensina II (ACE2). Infelizmente, a maioria dos primeiros estudos com COVID-19 não foi ajustada para idade ou outras comorbidades. Ademais, é muito difícil identificar com precisão todas as terapias médicas antes da admissão nos prontuários. Portanto, embora o número de pacientes fatais positivos para COVID-19 tratados com IECA tenha sido mais do que o dobro do número daqueles tratados com BRA, não se pode concluir definitivamente os riscos ou benefícios dessas terapias devido a variáveis de confundimento, como idade, presença de hipertensão e de comorbidades não identificadas. De acordo com as diretrizes atuais, os pacientes com hipertensão devem continuar tomando medicamentos anti-hipertensivos conforme prescrito sem interrupção.[16]

QUALIDADE METODOLÓGICA

Não existem ferramentas para avaliação da qualidade metodológica de revisões narrativas. No entanto, o estudo é robusto e considera as evidências recentes sobre o tema, realizando análises críticas e identificando lacunas de pesquisa.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972
DISQUE SAÚDE 136

REFERÊNCIAS

1. Li Z, Wang X, Cao D, Sun R, Li C, Li G. **Rapid review for the anti-coronavirus effect of remdesivir**. Drug Discoveries & Therapeutics. 2020;14(2):73–6.
2. Martinez-Vizcaino V, Mesas AE, Cavero-Redondo I, Saz-Lara A, Sequi-Dominguez I, Pascual-Morena C, Alvarez-Bueno C. **The race to find a SARS-CoV-2 drug can only be won by a few chosen drugs: a systematic review of registers of clinical trials of drugs aimed at preventing or treating COVID-19**. medRxiv preprint doi: https://doi.org/10.1101/2020.05.05.20091785
3. Hung IF, Lung K, Tso EY, Liu R, Chung TW, Chu M, *et al.* **Triple combination of interferon beta-1b , lopinavir – ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19 : an open-label, randomised, phase 2 trial**. Lancet [Internet]. 2020; Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31042-4
4. Cavalli G, De Luca G, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, Canetti D, *et al.* **Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study**. The Lancet Rheumatology. DOI10.1016/S2665-9913(20)30127-2.
5. Toniati P, Piva S, Cattalini M, *et al.* **Tocilizumab for the treatment of severe COVID-19 pneumonia with hyperinflammatory syndrome and acute respiratory failure: A single center study of 100 patients in Brescia, Italy, Autoimmunity Reviews (2020), https://doi**.org/10.1016/j.autrev.2020.102568
6. Gendelman O, Amital H, Bragazzi NL, Watad A, Chodick G. **Continuous hydroxychloroquine or colchicine therapy does not prevent infection with SARS-CoV-2: Insights from a large healthcare database analysis**. Autoimmun Rev. 2020 May 4:102566. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102566.
7. Zeng F, Dai C, Cai P, Wang J, Xu L, Li J, *et al.* **A comparison study of SARS-CoV-2 IgG antibody between male and female COVID-19 patients: a possible reason underlying different outcome between gender**. medRxiv. 2020;2020.03.26.20040709.
8. Asli R, Abdullah MS, Chong OL, Metussin D, Momin RN, Mani BI. **Case Report: Right Bundle Brunch Block and QTc Prolongation in a Patient with Novel Coronavirus Disease (COVID-19) Treated with Hydroxychloroquine**. Am. J. Trop. Med. Hyg., 00(0), 2020, pp. 1–4. doi:10.4269/ajtmh.20-0376
9. Douedi S, Miskoff J. **Novel coronavirus 2019 (COVID-19): A case report and review of treatments**. Medicine (Baltimore). 2020 May;99(19):e20207. doi: 10.1097/MD.0000000000020207.
10. Holzhauser L, Lourenco L, Sarswat N, Kim G, Chung B, Nguyen AB. **Early Experience of COVID-19 in Two Heart Transplant Recipients: Case Reports and Review of Treatment Options**. Am J Transplant [Internet]. 2020; Available from: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/ajt.15982
11. Pilotto A, Odolini Si, Masciocchi S, Comelli A, Volonghi I, Gazzina S, *et al.* **Steroid-responsive encephalitis in Covid-19 disease**. medRxiv [Internet]. 2020 Jan 1;2020.04.12.20062646. Available from: http://medrxiv.org/content/early/2020/05/09/2020.04.12.20062646.abstract
12. Sernicola A, Carnicelli G, Fraia MD, Chello C, Furlan C, Muharremi R, *et al.* **"Toxic erythema" and eosinophilia associated to tocilizumab therapy in a COVID-19 patient**. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2020 May 9. doi: 10.1111/JDV.16620

13. Ai J, Li Y, Zhou X, Zhang W. **COVID-19: treating and managing severe cases**. Cell Research (2020) 30:370–371; https://doi.org/10.1038/s41422-020-0329-2
14. World Health Organization (WHO), R&D Blueprint. **COVID-19 Informal consultation on the dose of chloroquine and hydroxychloroquine for the SOLIDARITY Clinical Trial**. Geneva, Switzerland, 2020
15. Martínez-Sánchez, G.**; Schwartz, A**.; Donna, V.D. Potential Cytoprotective Activity of Ozone Therapy in SARS-CoV-2/COVID-19. Antioxidants 2020, 9, 389.
16. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Perez-Quilis C, Henry BM, Lippi G. **Angiotensin-Converting Enzyme 2 and Antihypertensives (Angiotensin Receptor Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors) in Coronavirus Disease 2019**. Mayo Clin Proc [Internet]. 2020; Available from: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619620303153
17. Brasil. **Ministério da Saúde**. Conselho Nacional de Saúde. Comissão Nacional de Ética em Pesquisa. **Boletim Ética em Pesquisa – Edição Especial Coronavírus (Covid-19)**. CONEP/CNS/MS. 2020, 1:página 1-página 21

ESTRATÉGIA DE BUSCA:

CITAÇÃO

BRASIL. Departamento de Ciência e Tecnologia. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Ministério da Saúde. **Informe Diário de Evidências – COVID-19 (12 de maio de 2020)**. 2020.

ORGANIZADORES

Equipe técnica: Cecilia Menezes Farinasso; Douglas de Almeida Rocha; Felipe Nunes Bonifácio; Gabriel Antônio Rezende de Paula; Glícia Pinheiro Bezerra; Junia Carolina Rebelo Dos Santos Silva; Leonardo Ferreira Machado; Livia Carla Vinhal Frutuoso.

Coordenadora de Evidências e Informações Estratégicas em Gestão em Saúde: Daniela Fortunato Rego.

Diretora de Ciência e Tecnologia: Camile Giaretta Sachetti.

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em11/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
1	NCT04382625/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Kootenai Health; Washington State University
2	NCT04381884/ Argentina	Antiparasitário	Ivermectina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Laboratorio Elea Phoenix S.A.
3	NCT04382066/ Espanha	Antineoplásico	Plitidepsin em escalonamento de doses	Sem comparador	Recrutando	11/05/2020	PharmaMar; Apices Soluciones S.L.
4	NCT04382586/ EUA	Antineoplásico	Zanubrutinib	Placebo	Ainda não recrutando	11/05/2020	BeiGene
5	NCT04381962/ Reino Unido	Antibiótico sistêmico simples	Azitromicina	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	University of Oxford; Pfizer
6	NCT04382755/ Bélgica	Imunomodulador	Zilucoplan	Placebo	Ainda não recrutando	11/05/2020	University Hospital, Ghent; UCB Pharma
7	NCT04382651/ País não declarado	Anti-inflamatório	MAS825	Placebo	Ainda não recrutando	11/05/2020	Novartis Pharmaceuticals; Novartis
8	NCT04381858/ México	Imunoterapia	Plasma convalescente	Imunoglobulina	Recrutando	11/05/2020	Centenario Hospital Miguel Hidalgo
9	NCT04382053/ País não declarado	Múltiplas indicações	DFV890	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Novartis Pharmaceuticals; Novartis
10	NCT04381988/ EUA	Antimalárico	Hidroxicloroquina + radioterapia	Placebo + radioterapia	Recrutando	11/05/2020	Memorial Sloan Kettering Cancer Center
11	NCT04382040/ Israel	Imunomodulador	ArtemiC (Artemisinina, Curcumina, Boswellia e vitamina C em formulação micelar)	Placebo	Ainda não recrutando	11/05/2020	MGC Pharmaceuticals d.o.o

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em11/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
12	NCT04382547/ Belarus	Terapia celular	Células-tronco mesenquimais derivadas da mucosa olfativa alogênica	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Institute of Biophysics and Cell Engineering of National Academy of Sciences of Belarus; Belarusian State Medical University
13	NCT04381936/ Reino Unido	Antivirais; Cortcosteróides; Antmalárico; Antibiótico; Produto Biológico	Lopinavir / ritonavir; Corticosteróide; Hidroxicloroquina; Azitromicina; Tocilizumabe	Tratamento padrão	Recrutando	11/05/2020	University of Oxford; UK Research and Innovation; National Institute for Health Research, United Kingdom; Wellcome|Bill and Melinda Gates Foundation; Department for International Development, United Kingdom; Health Data Research UK; Medical Research Council Population Health Research Unit; NIHR Clinical Trials Unit Support Funding
14	NCT04382846/ Egito	Antimalárico; Antiparasitário; Antibiótico	Nitazoxanida e azitromicina; Ivermectina e cloroquina; Ivermectina e Nitazoxanida	Nitazoxanida, Ivermectina e Azitromicina	Ainda não recrutando	11/05/2020	Tanta University

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 1: Protocolos de ensaios clínicos registrados em11/05/2020 na base *ClinicalTrials.gov*.

Nº	Nº DE REGISTRO/PAÍS	CLASSE TERAPÊUTICA	INTERVENÇÃO (GRUPOS)	CONTROLE	STATUS	DATA DE REGISTRO	FINANCIAMENTO
15	NCT04382768/ Argentina	Anti-inflamatório	Ibuprofeno hipertônico inalatório	Sem comparador	Inscrição por convite	11/05/2020	Química Luar SRL; National Council of Scientific and Technical Research, Argentina; Centro de Excelencia en Productos y Procesos Córdoba
16	NCT04382924/ Austrália	Antifibrótico	NP-120 (Ifenprodil)	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Algernon Pharmaceuticals; Novotech (Australia)
17	NCT04382950/ Egito	Produto biológico	Enzima do tipo receptores bacterianos recombinantes ACE2 de B38-CAP (rbACE2) + ácido 13 cis retinóico aerossolizado	Tratamento padrão	Ainda não recrutando	11/05/2020	Kafrelsheikh University

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
1	22/03/2020	Avaliação da segurança e eficácia clínica da hidroxicloroquina associada à azitromicina em pacientes com pneumonia causada por infecção pelo vírus SARS-CoV-2. Aliança COVID-19 Brasil II: pacientes graves	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
2	23/03/2020	Estudo de fase IIB para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes hospitalizados com síndrome respiratória grave no âmbito do novo Coronavírus (SARS-Cov-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
3	25/03/2020	Estudo aberto, controlado, de uso de hidroxicloroquina e azitromicina para prevenção de complicações em pacientes com infecção pelo novo coronavírus (COVID-19): um estudo randomizado e controlado	Associação Beneficente Síria
4	26/03/2020	Um estudo internacional randomizado de tratamentos adicionais para a COVID-19 em pacientes hospitalizados recebendo o padrão local de tratamento. Estudo *Solidarity*	Instituto Nacional De Infectologia Evandro Chagas – INI/FIOCRUZ
5	01/04/2020	Avaliação de protocolo de tratamento COVID-19 com associação de cloroquina/ hidroxicloroquina e azitromicina para pacientes com pneumonia	Hospital São José de Doenças Infecciosas – HSJ/ Secretaria de Saúde Fortaleza
6	01/04/2020	Desenvolvimento de vacina para SARS-CoV-2 utilizando VLPs	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
7	03/04/2020	Aliança COVID-19 Brasil III: Casos Graves – Corticoide	Associação Beneficente Síria
8	03/04/2020	Estudo clínico fase I com células mesenquimais para o tratamento de COVID-19	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
9	03/04/2020	Protocolo de utilização de hidroxicloroquina associado a azitromicina para pacientes com infecção confirmada por SARS-CoV-2 e doença pulmonar (COVID-19)	Hospital Brigadeiro UGA V-SP
10	04/04/2020	Ensaio clínico randomizado para o tratamento de casos moderados a graves da doença causada pelo novo Coronavírus-2019 (COVID-19) com cloroquina e colchicina	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede, Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
11	04/04/2020	Ensaio clínico pragmático controlado randomizado multicêntrico da eficácia de dez dias de cloroquina no tratamento da pneumonia causada por SARS-CoV-2	CEPETI – Centro de Estudos e de Pesquisa em Terapia Intensiva
12	04/04/2020	Plasma convalescente como alternativa terapêutica para o tratamento de SARS-CoV-2	Sociedade Benef. Israelita Bras. – Hospital Albert Einstein
13	04/04/2020	Ensaio clínico utilizando N-acetilcisteína para o tratamento de síndrome respiratória aguda grave em pacientes com COVID-19	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
14	04/04/2020	Suspensão dos bloqueadores do receptor de angiotensina e inbidores da enzima conversora da angiotensina e desfechos adversos em pacientes hospitalizados com infecção por coronavírus (SARS-CoV-2) – *Brace Corona Trial*	Instituto D'or de Pesquisa e Ensino
15	04/04/2020	Estudo clínico randomizado, pragmático, aberto, avaliando Hidroxicloroquina para prevenção de hospitalização e complicações respiratórias em pacientes ambulatoriais com diagnóstico confirmado ou presuntivo de infecção pelo (COVID-19) – Coalizão COVID-19 Brasil V – pacientes não hospitalizados	Hospital Alemão Oswaldo Cruz
16	05/04/2020	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego e controlado por placebo para avaliar eficácia e segurança da hidroxicloroquina e azitromicina *versus* placebo na negativação da carga viral de participantes com síndrome gripal causada pelo SARS-CoV-2 e que não apresentam indicação de hospitalização	Hospital Santa Paula (Sp)
17	08/04/2020	Efetividadede um protocolo de testagem baseado em RT-PCR e sorologia para SARS-CoV-2 sobre a preservação da força de trabalho em saúde, durante a pandemia COVID-19 no Brasil: ensaio clínico randomizado, de grupos paralelos	Empresa Brasileira de Servicos Hospitalares – EBSERH
18	08/04/2020	Estudo prospectivo, não randomizado, intervencional, consecutivo, da combinação de hidroxicloroquina e azitromicina em pacientes sintomáticos graves com a doença COVID-19	Hospital Guilherme Alvaro – Santos – SP

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
19	08/04/2020	Estudo clínico de conceito, aberto, monocêntrico, não randomizado, para avaliação da eficácia e segurança da administração oral de hidroxicloroquina em associação à azitromicina, no tratamento da doença respiratória aguda (COVID-19) causada pelo vírus SARS-CoV-2	Prevent Senior Private Operadora de Saude LTDA
20	08/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança do difosfato de cloroquina no tratamento de pacientes com comorbidades, sem síndrome respiratória grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV-2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa – DENPE
21	11/04/2020	Uso de plasma de doador convalescente para tratar pacientes com infecção grave pelo SARS-CoV-2 (COVID-19)	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da USP – HCFMRP
22	14/04/2020	Efeitos da terapia com nitazoxanida em pacientes com pneumonia grave induzida por SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio De Janeiro – UFRJ
23	14/04/2020	Ensaio clínico de prova de conceito, multicêntrico, paralelo, randomizado e duplo-cego para avaliação da segurança e eficácia da nitazoxanida 600 mg em relação ao placebo no tratamento de participantes da pesquisa com COVID-19 hospitalizados em estado não crítico	Hospital Vera Cruz S. A.
24	14/04/2020	Novo esquema terapêutico para falência respiratória aguda associada a pneumonia em indivíduos infectados pelo SARS-CoV-2	Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ
25	17/04/2020	Uso de plasma convalescente submetido à inativação de patógenos para o tratamento de pacientes com COVID-19 grave	Instituto Estadual de Hematologia Arthur Siqueira Cavalcanti — HEMORIO
26	17/04/2020	Plasma convalescente como alternativa de tratamento de casos graves de SARS-CoV-2	UNIDADE DE HEMOTERAPIA E HEMATOLOGIA SAMARITANO LTDA
27	17/04/2020	Hidroxicloroquina e Lopinavir/Ritonavir para melhorar a saúde das pessoas com COVID-19	Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais — PUCMG

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972

Apêndice 2: Ensaios clínicos sobre COVID-19 aprovados pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEp) e informados em 22/04/2020.

Nº	DATA	TÍTULO	INSTITUIÇÃO
28	18/04/2020	Estudo de fase IIb para avaliar eficácia e segurança de succinato sódico de metilprednisolona injetável no tratamento de pacientes com sinais de síndrome respiratória aguda grave, no âmbito do novo coronavírus (SARS-CoV2): um ensaio clínico, duplo-cego, randomizado, controlado com placebo	Diretoria de Ensino e Pesquisa — DENPE
29	18/04/2020	Estudo clínico de eficácia e segurança da inibição farmacológica de bradicinina para o tratamento de COVID-19	Faculdade de Ciências Medicas — UNICAMP
30	21/04/20	Avaliação do uso terapêutico da hidroxicloroquina em pacientes acometidos pela forma leve da COVID-19: ensaio clínico randomizado	Fundação de Saúde Comunitária de Sinop

Atualizações constantes sobre os ensaios clínicos aprovados pela CONEp podem ser encontradas no endereço acessado pelo código ao lado.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA, INOVAÇÃO E INSUMOS ESTRATÉGICOS EM SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIA E TECNOLOGIA - COORDENAÇÃO DE EVIDÊNCIAS E INFORMAÇÕES ESTRATÉGICAS PARA GESTÃO EM SAÚDE
Esplanada dos Ministérios. Bloco G. Ed. Sede. Sobreloja | CEP: 70.058-900 - Brasília – DF | (61) 3315-8972